

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11 N° de publication :

2 768 925

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

21 N° d'enregistrement national :

97 12184

51 Int Cl⁶ : A 61 K 7/40, A 61 K 35/78 // (A 61 K 35/78, 31:78,
31:765)

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 29.09.97.

30 Priorité :

71 Demandeur(s) : SEDERMA SA SOCIETE ANONYME
— FR.

72 Inventeur(s) : LINTNER KARL.

43 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 02.04.99 Bulletin 99/13.

56 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) :

54 COMPOSITIONS A USAGE COSMETIQUE OU DERMOPHARMACEUTIQUE ACTIVES CONTRE LES
MULTIPLES AGRESSIONS CHIMIQUES DE L'ENVIRONNEMENT SUR LA PEAU.

57 L'invention concerne l'utilisation d'un produit résultant
de l'association d'extraits de lierre (*Hedera helix* L.) et de
tournesol (*Helianthus annuus* L.) qui sont riches en acides
phénoliques, et son de riz riche en acide phytique, avec un
gel hydratant constitué d'un mélange de polymère acrylique
et de polyols.

Ce produit résultant de l'association précédemment dé-
crite faisant l'objet de ce brevet est utilisé dans des prépa-
rations cosmétiques ou dermopharmaceutiques actives
contre les multiples agressions chimiques de l'environne-
ment sur la peau par le maintien de la peau à un niveau
d'hydratation optimal et par la diminution des irritations cu-
tanées par un effet anti-inflammatoire.

FR 2 768 925 - A1



- Les conditions de vie actuelles font subir aux organismes des agressions de toutes sortes, sonores, physiques et chimiques notamment. Comme la peau constitue la seule interface entre l'individu et le monde extérieur, il est clair que cet organe est le premier élément corporel atteint par les agressions chimiques, mieux connues sous le nom de pollution en général et pollution atmosphérique en particulier. Aux effets néfastes de cette pollution sur notre peau s'ajoutent ceux, tout aussi mauvais, qui proviennent de notre mode de vie et qui participent peu ou prou à la pollution subie, parmi lesquels on peut citer, sans que cette liste soit limitative: l'air climatisé, les gaz de combustion de carburants automobile ou industriel, l'alimentation déséquilibrée, le *stress*, l'alcool, le tabac.
- Ces agressions sont permanentes car il est quasiment impossible de s'y soustraire de manière continue et efficace.
- Il est alors dans la logique des industries cosmétiques et dermo-pharmaceutiques de mettre au point des produits qui aident la peau à mieux supporter, voire à corriger et/ou à réparer, les effets néfastes de cette pollution chimique.
- L'invention faisant l'objet de ce présent brevet, réside dans la découverte que le produit résultant de l'association d'extrait végétaux, tels que ceux provenant du lierre (*Hedera helix L.*) et du tournesol (*Helianthus annuus L.*) qui sont riches en acides phénoliques, et celui de son de riz qui est riche en acide phytique, avec un gel hydratant constitué d'un mélange de polymère acrylique et de polyols, permet de protéger la peau des effets délétères des principaux types de pollution rencontrés actuellement alors que ces composants sont inopérants dans cette indication lorsqu'ils sont utilisés isolément.
- l'association d'extrait végétaux, tels que ceux provenant du lierre (*Hedera helix L.*) et de tournesol (*Helianthus annuus L.*) qui sont riches en acides phénoliques, et celui de son de riz qui est riche en acide phytique, avec un gel hydratant constitué d'un mélange de polymère acrylique et de polyols, permet, lorsqu'elle est correctement réalisée, d'obtenir un produit capable de protéger la peau des effets délétères des principaux types de pollution rencontrés actuellement alors que ces composants sont inopérant dans cette indication s'ils sont utilisés seuls.
- L'extrait de lierre (*Hedera helix L.*) est obtenu par un procédé utilisant les micro-ondes (brevet PCT/FR96/01578) qui, après essorage, est repris dans un mélange eau / butylène glycol / glycérine.
- L'extrait de tournesol (*Helianthus annuus L.*), qui est un extrait méthanolique, se présente sous sa forme finale dans un mélange eau / butylène glycol / glycérine.
- Les analyses par chromatographie liquide haute pression (HPLC) de ces extraits révèlent la présence de différents composés de type phénoliques parmi lesquels dominent l'acide

chlorogénique et l'acide caféique. Par rapport à d'autres polyphénols usuellement utilisés en cosmétique, ces acides hydroxy-cinnamiques présentent de nombreux avantages comme, par exemple, une meilleure solubilité et donc une meilleure disponibilité, une stabilité satisfaisante comparée à celles des tanins, une très faible coloration et une

5 innocuité démontrée quotidiennement par les grandes quantités de café torréfié, de fruits (pommes, poires, cerises, myrtilles) et légumes frais (chicorée, artichaut) qui sont consommées dans le monde et qui contiennent chacun au moins l'une de ces molécules.

Enfin, aucun effet irritant, cytotoxique, génotoxique ou mutagène n'a été reporté à ce jour. Les extraits qui renferment des composés de type phénolique (par exemple l'acide

10 chlorogénique et l'acide caféique) possèdent de fortes activités protectrices, cellulaires ou extracellulaires, contre les activités délétères des radicaux libres et d'enzymes comme l'élastase et la hyaluronidase (demande de Brevet 97/04525 du 10/04/97 par exemple). Bien que le produit résultant de l'association précédemment décrite faisant l'objet de ce présent brevet possède également des activités anti-radicalaires, ces dernières déjà décrites

15 dans le Brevet ci-dessus, ne seront pas explicitées à nouveau.

L'acide phytique quant à lui est bien connu pour complexer les métaux.

Les derniers exemples d'obtention de ces extraits ne sont pas limitatifs. Il est possible de réaliser des extraits de provenance du lierre (*Hedera helix L.*), de tournesol (*Helianthus annuus L.*) et de riz par d'autres procédés comme, par exemple, la simple décoction, la

20 lixiviation, l'extraction sous reflux, l'extraction au moyen d'ultrasons ou de micro-ondes ou enfin des techniques à contre courant.

Par ailleurs, les solvants d'extraction cités ci-dessus ne sont pas limitatifs et peuvent être choisis parmi l'eau, le propylène glycol, le butylèneglycol, la glycérine, le polyéthylèneglycol, les éthers méthyliques ou éthyliques des diglycols, les polyols

25 cycliques, les diglycols éthoxylés ou propoxylés ou tout mélange de ces solvants.

Le gel hydratant de l'association décrite ci dessus est constitué d'un mélange de polymère acrylique et de polyols, notamment la glycérine, sans que cet exemple soit limitatif. L'effet hydratant du produit résultant de ce mélange, déjà décrit dans la demande de brevet PCT/FR96/01229, est considéré comme acquit et ne sera donc pas explicité à nouveau,

30 bien que le produit résultant de l'association précédemment décrite faisant l'objet de ce présent brevet possède également cette activité hydratante au niveau cutané.

Les deux exemples suivants démontreront seulement deux des effets du produit résultant de l'association précédemment décrite faisant l'objet de ce brevet, sans que cela soit limitatif quant aux autres activités cosmétiques et dermatopharmaceutiques qui ont été

35 trouvés au cours du développement de ce nouveau produit.

Exemple 1:

Cet exemple démontre l'effet protecteur du produit résultant de l'association précédemment décrite faisant l'objet de ce brevet vis-à-vis de cellules cutanées soumises à l'agression de la fumée de tabac, agression largement répandue, que l'on rencontre quotidiennement, aussi bien dans la vie privée que dans la vie professionnelle.

Le protocole utilisé est une adaptation de celui décrit précédemment par Nakayama T. et coll. (GANN, 75, 95-98, 1984).

Une cigarette est fixée à l'extrémité d'une fiole à vide qui contient 5 ml de Diméthyl Sulfoxyde (DMSO). Un tube de verre plongeant dans le DMSO est relié à l'extrémité de la cigarette se trouvant dans la fiole. Après avoir allumé la cigarette, en entretenant une légère dépression dans la fiole par une pompe, la fumée de la cigarette traverse entièrement le DMSO et le sature par bullage. Dans ces conditions les formes radicalaires de l'oxygène sont piégés et stabilisés. Des fibroblastes humains normaux sont alors exposés à des quantités croissantes (1 à 5%) de ce DMSO, pendant 30 minutes, en présence ou en l'absence du produit résultant de l'association décrite ci-dessus faisant l'objet de ce présent brevet. Le paramètre mesuré, la mortalité cellulaire observée à la fin de l'essai, révèle une forte cytotoxicité de la fumée de cigarette puisque le passage de seulement 2% de la totalité de la fumée d'une cigarette aboutit à la mort de $79 \pm 8\%$ des cellules mises en jeu. Le test a été standardisé pour obtenir une mortalité moins important mais reproductible.

Dans ces conditions, en l'absence du produit résultant de l'association précédemment décrite faisant l'objet de ce brevet, la mortalité induite par la fumée de cigarette était de $13 \pm 0,7 \%$. En présence de 1, 3 et 5% du produit résultant de l'association précédemment décrite faisant l'objet de ce brevet, cette mortalité était respectivement $9,1 \pm 0,5$; $4,5 \pm 0,2$ et $4,3 \pm 0,3 \%$, ce qui représente une protection statistiquement significative de respectivement 30, 65 et 67 % de l'effet toxique. Ces données sont le résultat de 6 expériences séparées.

Exemple N°2

Cet exemple rapporte la protection observée sur les effets cytotoxique du dioxyde de soufre (SO_2) qui est un gaz retrouvé dans la pollution atmosphérique en général et dans des cas plus précis comme les gaz provenant des échappements des voitures et de la combustion du charbon ou du fuel. En milieu aqueux, comme dans le cas des pluies acides, mais également dans l'espace intracellulaire, ce gaz dissous se transforme en bisulfite et métabisulfite dont on connaît la cytotoxicité, notamment sur les cellules bronchiques.

Schématiquement, des fibroblastes humains normaux sontensemencés dans un milieu de culture de croissance optimale. Après accrochage des cellules sur le support (microplaques 96 puits), le milieu est échangé contre un tampon contenant soit 3 % d'eau, soit 3% du produit résultant de l'association décrite ci-dessus faisant l'objet de ce présent brevet, en présence de quantités croissantes de sulfite de sodium ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$): 0mM, 5mM, 10mM et 20mM. Après 20 minutes d'incubation, la mortalité cellulaire est évaluée par le test MTT qui reflète la respiration mitochondriale et donc la viabilité des cellules étudiées. Le nombre de cellules vivantes mises en jeu et retrouvées vivantes dans les manipulations contrôles réalisées en parallèle mais sans sulfite de sodium (0mM) était de 14100 ± 250 en l'absence du produit résultant de l'association décrite ci-dessus faisant l'objet de ce présent brevet et de 14250 ± 180 en sa présence. Les valeurs données ci-après sont le résultats de 6 expériences indépendantes.

En l'absence du produit résultant de l'association précédemment décrite faisant l'objet de ce brevet, le nombre de cellules survivantes en présence de 5, 10 et 20mM de sulfite de sodium était respectivement égal à 8.000 ± 280 , 3.200 ± 125 et 2.200 ± 90 .

Dans les mêmes conditions, mais en présence du produit résultant de l'association précédemment décrite faisant l'objet de ce brevet, le nombre de cellules survivante était égal à respectivement 10.600 ± 320 , 11.750 ± 450 et 6530 ± 230 , ce qui représente un accroissement statistiquement significatif du taux de survie cellulaire de respectivement 32, 267 et 197 %.

Le produit résultant de l'association précédemment décrite faisant l'objet de ce brevet, peut être utilisé dans des produits cosmétiques et dermopharmaceutiques de toute sorte.

En plus des activités démontrées ci-dessus, de par la nature des différents constituants utilisés, de telles préparations présentent des effets protecteurs contre les multiples agressions chimiques de l'environnement sur la peau par le maintien de la peau à un niveau d'hydratation optimal ainsi que par la diminution des irritations cutanées par un effet anti-inflammatoire. Ces préparations prolongent donc la souplesse et la fonction protectrice de la peau.

Le produit résultant de l'association précédemment décrite faisant l'objet de ce brevet, peut être utilisé dans toute forme galénique employée en cosmétique ou dermopharmacie: émulsions H/E et E/H, laits, lotions, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, pommades, lotions capillaires, shampooings, savons, sticks et crayons, sprays, huiles corporelles, sans que cette liste soit limitative.

Il est possible d'incorporer le produit résultant de l'association précédemment décrite faisant l'objet de ce brevet, dans des vecteurs cosmétiques comme les liposomes, les

chylomicrons, les macro-, micro- et nanoparticules ainsi que les macro-, micro- et nanocapsules, de les absorber sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.

5 Le produit résultant de l'association précédemment décrite faisant l'objet de ce brevet, peut être combiné dans les compositions cosmétiques avec tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétique: lipides d'extraction et/ou de synthèse, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits d'autres plantes, extraits tissulaires, extraits marins.

10 Le produit résultant de l'association décrite ci-dessus faisant l'objet de ce présent brevet est utilisé soit sous forme liquide, soit sous forme sèche obtenue par les techniques classiques de précipitation, de séchage, d'évaporation, d'atomisation ou de lyophilisation. Les extraits de lierre et de tournesol peuvent être obtenus à partir de la plante entière ou, de préférence, de la partie aérienne fleurie et sèche.

15 Les concentrations des différents constituants du produit résultant de l'association précédemment décrite faisant l'objet de ce brevet peuvent varier entre 0.01 % et 20 % (p/p), préférentiellement entre 1% et 5 % (p/p) pour l'extrait de lierre (*Hedera helix L.*); entre 0.01 % et 20 % (p/p), préférentiellement entre 1% et 5 % (p/p) pour l'extrait de tournesol (*Helianthus annuus L.*); 0.01 % et 20 % (p/p), préférentiellement entre 1% et 5 % (p/p) pour l'acide phytique; entre 65 % et 90 % (p/p), préférentiellement entre 65 % et 20 85 % (p/p) pour le gel hydratant constitué d'un mélange de polymère acrylique et de polyols. La concentration d'utilisation du produit résultant de cette association, peut varier entre 0.01 et 50% (p/p), préférentiellement entre 1 et 5%, en poids, dans le produit fini.

25 Le produit résultant de l'association décrite ci-dessus est utilisé dans les applications cosmétiques qui corrigent et/ou réparent au niveau cutané, les conséquences néfastes directes ou indirectes de la pollution chimique atmosphérique comme, par exemple, sans que cette liste soit limitative, par des effets hydratant, anti-vieillesse, antiride, anti-inflammatoire, anti-radicalaire; des effets bénéfiques sur le cuir chevelu (antipelliculaire) ou sur la peau acnéique et donc qui prolongent la souplesse et la fonction protectrice de la peau.

REVENDECATIONS

1. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles contiennent le produit résultant de l'association d'extrait végétaux, tels que ceux provenant du lierre (*Hedera helix L.*) et du tournesol (*Helianthus annuus L.*) qui sont riches en acides phénoliques, et celui de son de riz qui est riche en acide phytique, avec
5 un gel hydratant constitué d'un mélange de polymère acrylique et de polyols, permet de protéger la peau des effets délétères des principaux types de pollution rencontrés actuellement alors que ces composants sont inopérants dans cette indication lorsqu'ils sont utilisés isolément.
2. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon la revendication 1,
10 caractérisées en ce que les extraits de lierre (*Hedera helix L.*) et de tournesol (*Helianthus annuus L.*), sont obtenus à partir de la plante entière ou, de préférence, de la partie aérienne fleurie et sèche.
3. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon les revendications 1 à 2 caractérisées en ce que l'extrait de lierre (*Hedera helix L.*) est obtenu par l'utilisation de
15 micro-ondes qui, après essorage, est repris dans un mélange eau / butylène glycol / glycérine.
4. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon les revendications 1 à 3 caractérisées en ce que l'extraction par micro-ondes peut être remplacée par des techniques de macération ou par d'autres procédés comme, par exemple, la simple
20 décoction, la lixiviation, l'extraction sous reflux, l'extraction au moyen d'ultrasons ou enfin des techniques à contre courant.
5. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon les revendications 1 à 2 caractérisées en ce que l'extrait de tournesol (*Helianthus annuus L.*) est obtenu par extraction au méthanol qui, après évaporation, est repris dans un mélange eau / butylène
25 glycol / glycérine.
6. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon les revendications 1 à 2 et 5 caractérisées en ce que l'extraction méthanolique peut être remplacée par des techniques de macération ou par d'autres procédés comme, par exemple, la simple décoction, la lixiviation, l'extraction sous reflux, l'extraction au moyen d'ultrasons ou de micro-ondes
30 ou enfin des techniques à contre courant.
7. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon les revendications 1 à 6 caractérisées en ce que les solvants d'extraction utilisés sont choisis parmi l'eau, le propylène glycol, le butylèneglycol, la glycérine, le polyéthylèneglycol, les éthers

méthyliques ou éthyliques des diglycols, les polyols cycliques, les diglycols éthoxylés ou propoxylés ou tout mélange de ces solvants.

8. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 caractérisées en ce que le produit résultant de l'association décrite ci-dessus faisant l'objet de ce présent brevet est utilisé soit sous forme liquide, soit sous forme sèche obtenue par les techniques classiques de précipitation, de séchage, d'évaporation, d'atomisation ou de lyophilisation.
9. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 caractérisées en ce que les concentrations des différents constituants du produit résultant de l'association précédemment décrite faisant l'objet de ce brevet peuvent varier entre 0.01 % et 20 % (p/p), préférentiellement entre 1% et 5 % (p/p) pour l'extrait de lierre (*Hedera helix L.*); entre 0.01 % et 20 % (p/p), préférentiellement entre 1% et 5 % (p/p) pour l'extrait de tournesol (*Helianthus annuus L.*); 0.01 % et 20 % (p/p), préférentiellement entre 1% et 5 % (p/p) pour l'acide phytique; entre 65 % et 90 % (p/p), préférentiellement entre 65 % et 85 % (p/p) pour le gel hydratant constitué d'un mélange de polymère acrylique et de polyols.
10. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 caractérisées en ce que la concentration d'utilisation du produit résultant de l'association décrite ci-dessus faisant l'objet du présent brevet, peut varier entre 0.01 et 50 % (p/p), préférentiellement entre 1 et 5% (p/p), en poids, dans le produit fini.
11. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 caractérisées en ce que le produit résultant de l'association décrite ci-dessus faisant l'objet de ce présent brevet peut être utilisé dans toute forme galénique employée en cosmétique ou dermopharmacie: émulsions H/E et E/H, laits, lotions, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, pommades, lotions capillaires, shampoings, savons, sticks et crayons, sprays, huiles corporelles.
12. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 caractérisées en ce que le produit résultant de l'association décrite ci-dessus faisant l'objet de ce présent brevet est incorporé dans des vecteurs cosmétiques comme les liposomes, les chylomicrons, les macro-, micro- et nanoparticules ainsi que les macro-, micro- et nanocapsules, ou absorbés sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.

13. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 caractérisées en ce que le produit résultant de l'association décrite ci-dessus faisant l'objet de ce présent brevet est combiné dans les compositions cosmétiques avec tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétique: lipides d'extraction et/ou de synthèse, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits d'autres plantes, extraits tissulaires, extraits marins.
14. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 caractérisées en ce que le produit résultant de l'association décrite ci-dessus faisant l'objet de ce présent brevet est utilisé dans les applications cosmétiques qui corrigent et/ou réparent au niveau cutané, les effets néfastes directs de la pollution chimique atmosphérique comme, par exemple, sans que cette liste soit limitative, l'air climatisé, les gaz de combustion de carburants automobile ou industriel, l'alimentation déséquilibrée, le stress, l'alcool, le tabac.
15. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 caractérisées en ce que le produit résultant de l'association décrite ci-dessus faisant l'objet de ce présent brevet est utilisé dans les applications cosmétiques qui corrigent et/ou réparent au niveau cutané, les conséquences néfastes directes ou indirectes de la pollution chimique atmosphérique comme, par exemple, sans que cette liste soit limitative, par des effets hydratant, anti-vieillessement, antiride, anti-inflammatoire, anti-radicalaire; des effets bénéfiques sur le cuir chevelu (antipelliculaire) ou sur la peau acnéique et donc qui prolongent la souplesse et la fonction protectrice de la peau.

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	WO 91 14440 A (CASELLA AG) * revendications 1-6; exemple 2 *	1-15
A	--- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 14, no. 220 (C-717) [4163] & JP 02 053705 A (TAKARA SHUZO CO) * abrégé *	1-15
A	--- WO 91 11169 A (BONNE ET AL.) * le document en entier *	1-15
A	--- DATABASE WPI Week 9702 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 97-019276 XP002062599 & RU 2 057 524 A (KOMITEKS FIRM) * abrégé *	1-15
A,D	--- WO 97 05856 A (SEDERMA) * le document en entier *	1-15
A	--- EP 0 332 501 A (LABORATOIRES DR. N.G. PAYOT) * le document en entier *	1-15
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
20 avril 1998		Fischer, J.P.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- & : membre de la même famille, document correspondant		

EPO FORM 1503 (03.92) (P04C13)

1